



Serotonin under gradvis oppstigning i høyden.

Norsk Høydemedisinsk ekspedisjon Aconcagua 2008

Randi Breivik og Ingrid Jyssum

INNLEDNING

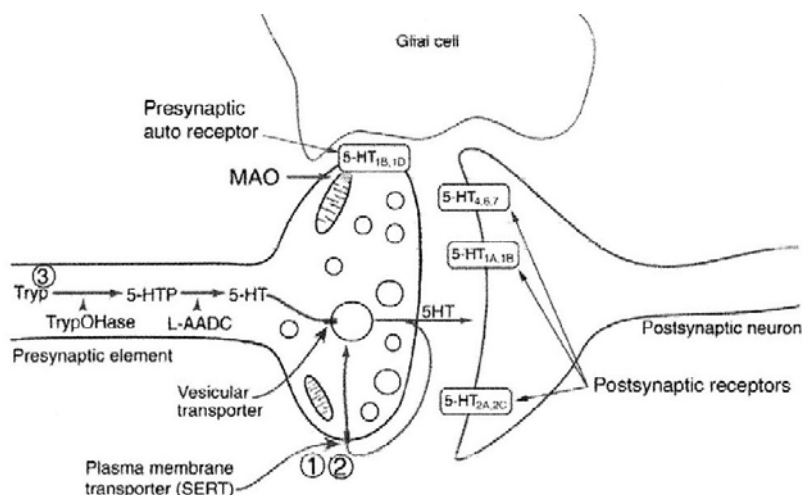
Flere fjellklatrere og turgåere har ved opphold i store høyder rapportert at de opplever stemningsforandringer som nedstemthet, apati og sløvhets. Slik nedstemthet tilsvarer ikke depresjon i klinisk forstand, men individene reagerer på høyden med en depressiv komponent. Videre har man gjennom observasjon av mennesker som befinner seg i høyden sett at disse kan bli mer euforiske, irritable og kverulerende. Dette kan ha ulike forklaringer, der hypobar hypoksi kan være en mulig årsak (Shukitt et al., 1988; Blanchet et al., 1997). Blanchet et al. (1997) fant at de individene som i høyden opplevde nedstemthet også var de som hadde en manglende fysiologisk adaptasjon til høyden. Det kan enten reflektere den patogene effekten manglende akklimatisering til høyden kan medføre, eller det kan innebære at en dårlig fysiologisk tilpasning til høyden induseres av en allerede latent depressiv tilstand.

Hormonet serotonin har innvirkning på en rekke emosjonelle, kognitive og adferdsmessige funksjoner (Cools et al., 2008) og spiller derfor en sentral rolle i forhold til stemningsforandringer hos mennesket. Flere nevropsykiatriske sykdommer som depresjon, schizofreni, ADHD, aggresjon og suicidalitet har sammenheng med forstyrrelser i det serotonerge system i CNS (Zhang et al., 2005). Ved forskning på friske forsøkspersoner har man funnet at serotoninmangel gir mild nedstemthet hos kvinner og økt impulsivitet hos menn (Leyton et al., 2000; Van der Does, 2001; Young et al., 2002; Walderhaug et al., 2007; Merens et al., 2007). Serotonin er en viktig nevrotransmitter i CNS, og i pinealkjertelen spiller det en sentral rolle i syntesen av melatonin (Lucki, 1998; MacLean et al. 2000; Cote et al., 2003; Gershon et al., 2003). Serotonerge nevroner er hovedsakelig lokalisert i pons og har herfra forbindelser til nær sagt alle områder i hjernen (Cools et al., 2008). Videre er det i dyreforsøk vist at det finnes minst 15 ulike subtyper av serotoninreseptorer og at disse er representert i de fleste vev i kroppen. Dette mangfoldet både når det gjelder reseptortyper og nevroanatomi viser noe av utfordringen som ligger i å definere serotoninets hovedoppgave. Selv om serotonin er med og modulerer en rekke prosesser både

adferdsmessig, kognitivt og fysiologisk, er det vanskelig å finne et enkelt underliggende prinsipp som kan gi en mer eksakt forklaring på dets rolle (Cools et al., 2008).

Serotonin har også flere ulike funksjoner perifert. 95 % av perifert serotonin finnes i GI-traktus, hvor det har betydning i forhold til tarmsekresjon, peristaltikk og kvalme. Det syntetiseres i tarm i enterokromafinceller og myenteriske nevroner. I blod finnes det meste av serotonin i blodplatene der det er viktig i hemostasen. Det frigjøres fra aktiverte blodplater og gir vasokonstriksjon av blodkar. Det har en viktig rolle i utviklingen av hypoksi-indusert pulmonal hypertensjon da det blant annet fører til remodulering av blodkar (Morecroft et al., 2007).

Serotonin tilhører gruppen monoaminer sammen med dopamin, adrenalin og noradrenalin. Monoaminer er en gruppe signalsubstanser som alle dannes ved lignende metabolske syntesereaksjoner (Fernstrom et al., 1983; Masuda et al., 1993). Serotonin (5-hydroxytryptamin; 5-HT) syntetiseres i hjernen fra den essensielle aminosyren L-tryptofan (Figur 1). Tryptofan konkurrerer med andre store nøytrale aminosyrer (LNAAs) om opptak i hjernen (Davis et al., 1973; Vaccari et al., 1978; Fernstrom et al., 1983; Cools et al., 2008). Første steg i biosyntesen av serotonin innebærer en hydroksylering av L-tryptofan til 5-hydroxytryptofan (5-HTP). Denne reaksjonen katalyseres av det hastighetsbestemmende enzymet tryptofan hydroxylase, som er helt sentralt for den overordnede kontrollen av serotonin syntesen. 5-HTP dekarboksyleres videre til 5-HT. Monoaminoksydase (MAO), som også er oksygenavhengig, initierer nedbrytning av 5-HT til 5-hydroxyindoleddiksyre (5-HIAA). Serotoninsyntesen er avhengig av mange faktorer som nivået av fritt plasma tryptofan, forholdet mellom tryptofan og andre store nøytrale aminosyrer i plasma, transportaktivitet inn i hjernen, genekspressjon og nedbrytning av tryptofan hydroxylase, lagring av tryptofan og tryptofan hydroxylase i hjerneceller, samt sannsynligvis flere andre faktorer (Nishizawa, 1997).



Figur 1. Serotoninsyntesen

Tryptofan hydroxylase er det hastighetsbestemmende enzymet i syntesen av serotonin. Aktiviteten til dette enzymet kan derfor brukes som en markør for serotoninsyntesen (Cote et al., 2003). Tryptofan hydroxylase (Tph) tilhører superfamilien av aromatiske aminosyrehydroxylaser. Til denne gruppen hører også tyrosin hydroxylase og fenylalaninhydroxylase. Disse enzymene har mange strukturelle likheter, er avhengige av molekylært oksygen samt samme kofaktorer (Fernstrom et al., 1983; Jiang et al., 2000; Fitzpatrick, 2003). Tph er et tre-substrat enzym. Det krever tilstedeværelse av tryptofan, molekylært oksygen og en tetrahydropterin kofaktor (Kato et al., 1980). Tryptofan hydroxylase foreligger som to isoformer, Tph1 og Tph2. Tph1 er i hovedsak uttrykt i tarm og hypofyse, mens Tph2 er spesifikk for nevroner og hovedsakelig uttrykt i hjernen og i serotonerge nevroner. Tph1 kontrollerer derfor det meste av perifer serotoninsyntese mens Tph2 kontrollerer serotoninsyntesen i hjernen (Darmon et al., 1988; Cote et al., 2003; Walter et al., 2003; Sakowski et al., 2006).

Serotoninhypotesen for depresjon går ut på at personer som er disponert for depresjon har et mer sårbart serotonergt system i utgangspunktet. Hos deprimerte har man funnet forstyrrelser i serotoninaktivitet, forstyrrelser som kan oppstå på flere kritiske punkter i syntetiseringen av serotonin. Dette kan dreie seg om nedsatt tilgjengelighet av L-tryptofan, svekket serotoninsyntese, frigjøring, reopptak eller metabolisme, eller dårlig fungerende postsynaptiske reseptorer (Lucki 1998).

Stress er også en faktor som kan gi forstyrrelser i det serotonerge system. Initialt vil stress medføre en økning i CNS turnover av serotonin. Etter langvarig stresspåvirkning vil man imidlertid få en overproduksjon av kortisol som vil medføre nedsatt produksjon av serotonin. Dette fordi forhøyet kortisolproduksjon er en av flere mekanismer som gir økt katabolisme av tryptofan. I dyreforsøk har man funnet en oppregulering av 5-HT₂ reseptorer som en kompensatorisk mekanisme for å opprettholde serotonin turnover. Etter hvert vil imidlertid turnover av serotonin falle og man vil kunne utvikle depresjon (Maes et al., 1990; Van Praag, 1996; Cools et al., 2008).

Flere dyrestudier har vist redusert biosyntese av katekolaminer og serotonin i individer utsatt for hypoksi (Davis, 1976; Hayashi et al., 1990). Tph er normalt ikke mettet med substratet tryptofan. Serotoninsyntesen vil derfor variere med tilgjengeligheten av tryptofan (Fernstrom et al., 1983). Aktiviteten er også sensitiv for endringer i oksygentilgjengelighet. Serotoninsyntesen kan bli økt eller nedsatt (Davis et al., 1973; Olson et al., 1983) parallelt med oksygenmetningen i omgivelsene. Selv om det ville være rimelig å anta at nivået av oksygen som enzymsubstrat reflekterer nivået av inspirert oksygen, er det flere andre faktorer som må tas i betraktning. Effekten av mild til moderat hypoksi på serotoninsyntesen kan være sekundær til enhver annen lignende oksygenavhengig nevrokjemisk prosess, slik som katekolaminsyntesen (Brown et al., 1975; Davis et al., 1973). Ved hypoksi er Tph mer sensitiv ovenfor forandringer i tryptofantilgjengelighet enn ved normal oksygenmetning (Katz, 1981). Tidligere studier har vist varierende verdier i forhold til Tph og dette enzymets oksygenaffinitet. I dyreforsøk er det funnet K_m -verdier fra 3-18 mmHg. Det er vist at K_m verdiene blant annet varierer med kofaktorkonsentrasjonen (Katz, 1980; Katz, 1981).

Å oppholde seg i store høyder medfører betydelig stress for ikke-akklimaliserte individer. Stresspåvirkningen er relatert til hypobare forhold, noe som fører til at kroppen blir i en hypoksisk tilstand. Oppstigning i høyden øker aktiviteten i det sympatiske nervesystemet hos ikke-akklimaliserte friske individer. Slik aktivering er forårsaket av hypobar hypoksi kombinert med andre stressorer (Mazzeuro, 2001). Nyere studier har også vist en midlertidig reduksjon i plasma katekolaminer de første dagene etter oppstigning til store høyder før de igjen stiger. Det er vist at plasma katekolaminer er positivt korrelert med oksygenmetningen (Rostrup, 1998; Sevre et al., 2001). Dette kan skyldes at tyrosin hydroksylase er

oksygenavhengig (Rostrup et al., 2008). Syntese og nedbrytning av noradrenalin og dopamin hemmes av hypoksisk hypoksi (Brown et al., 1975; Davis et al., 1973), og eksponering for naturlig eller simulert høyde (hypobar hypoksi). I begge tilfeller får man nedsatt aktivitet av oksygenavhengige enzymer involvert i katekolaminmetabolismen. Disse enzymene er som beskrevet tidligere også involvert i serotoninmetabolismen, men effekten av hypobar hypoksi på det serotonerge systemet er ikke fastslått i detalj.

I og med at både tyrosin hydroksylase og tryptofan hydroxylase er avhengige av molekylært oksygen, kan man tenke seg en lignende forbigående reduksjon av serotonin syntesen ved hypobar hypoksi som den man har sett for katekolaminer. I denne oppgaven ønsker vi derfor å teste hypotesen om at serotonin nivået er lavere i høyden og at dette er relatert til oksygenmetningen.



MATERIALE OG METODE

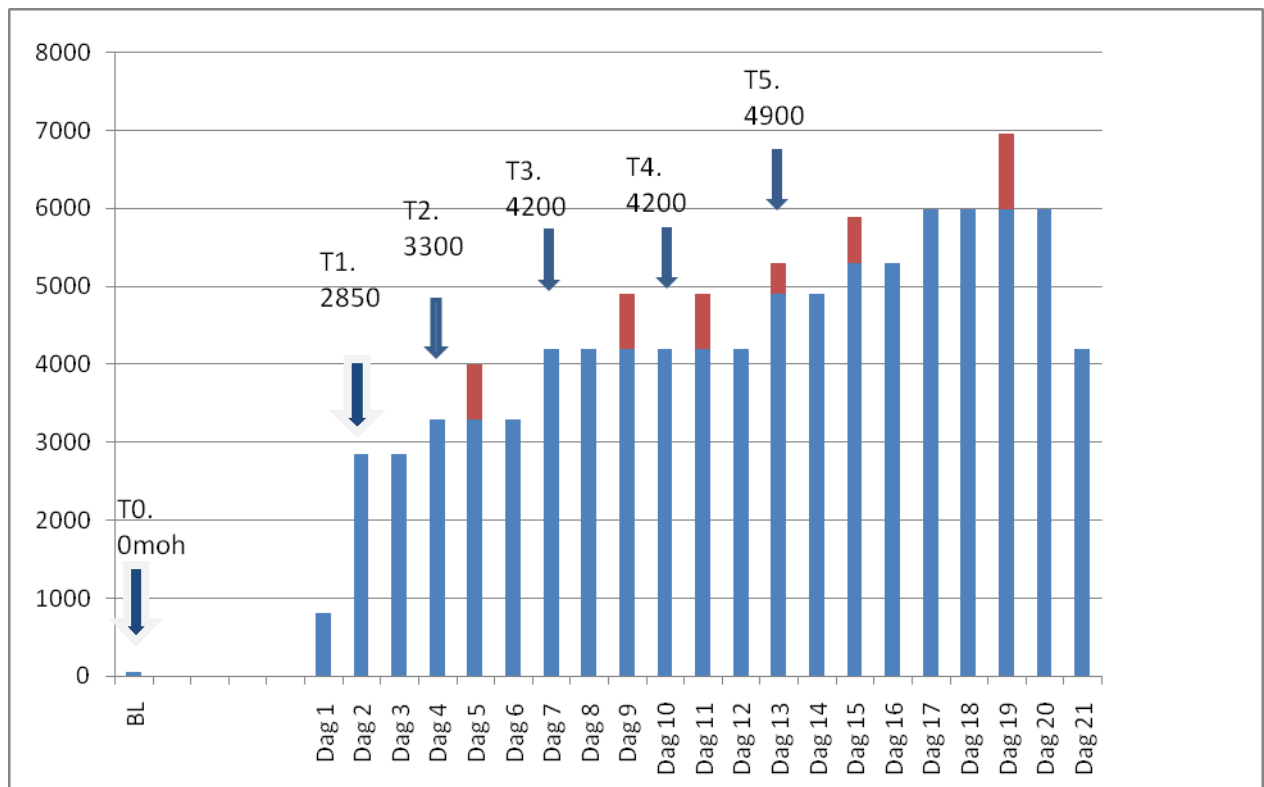
Forsøkspersoner

12 friske forsøkspersoner, derav 9 menn (alder: 24,2 \pm 2,8 år, høyde: 181,6 \pm 10,6 cm, vekt: 78,2 \pm 18,8 kg) og 3 kvinner (alder: 25,3 \pm 0,7 år, høyde: 173 \pm 13 cm, vekt: 60,3 \pm 7,7 kg). Ingen av forsøkspersonene brukte faste medikamenter, røykte eller hadde oppholdt seg i høyde 6 måneder før studien. Alle hadde mottatt skriftlig og muntlig informasjon om forsøkene og signert samtykkeerklæring. Forsøkene ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen og var godkjent av Regional Etisk Komité og Aconcagua National Park.



Metode

Forsøkene ble gjort i Aconcagua National Park i Argentina, fra 2850 moh til 4900 moh. Baselinemålinger (T0) ble gjennomført på havnivå i Trondheim. Forsøkene ble utført på morgenen dagen etter hver oppstigning til ny høyde (Figur 2). De ble utført inne i et telt, utenom baselinemålinger som ble utført innendørs i Trondheim. Forsøkspersonene var fastende i minst 4 timer før forsøkene startet. De hadde ikke deltatt i noen fysisk aktivitet eller brukt tobakk på morgenen før forsøkene.



Figur 2. Oppstigningdiagram Vertikale piler peker på forsøksdagene. Blå søyler er sovehøyde. Røde søyler er høyde i løpet av dagen.

Testdag 0 (baseline(BL)): 10 moh, Trondheim

Testdag 1: 2850 moh, Penitentes

Testdag 2: 3300 moh, Confluensia

Testdag 3: 4200 moh, Plaza de Mulaz

Testdag 4: 4200 moh, Plaza de Mulaz

Testdag 5: 4900 moh, Canada

For å måle aktiviteten til det autonome nervesystemet målte vi hjerterefrekvens (Polar S810), blodtrykk (digital blodtrykksmåler for håndledd, Welch Allyn, OSZ 3 easy) og utførte en ortostatisk test. Oksygenmetning (SaO₂) ble målt med et transkutant fingerpulsoksymeter (Nonin 8500M).

På forsøksdagene fikk den enkelte forsøksperson først en veneflon i vena cubita. Deretter lå personen og hvilte i 15 minutter før det ble målt blodtrykk, puls og SaO₂ liggende. Videre ble det tatt blodprøver, et heparinrør for katekolaminer og et serumrør for serotonin. Personen reiste seg så etter ha ligget nede i 30 minutter for å få utført en ortostatisk test. Etter 2 minutter stående ble det målt blodtrykk, puls og SaO₂ og det ble tatt et heparinrør for katekolaminer.

Heparinrørene ble sentrifugert 10 minutter etter blodprøvetaking og serumrørene ble sentrifugert 60 minutter etter blodprøvetaking (3000 omdreininger per minutt i 10 minutter). Etter sentrifugering ble plasma/serum pipetert over til cryorør og frosset ned til -196°C. Etter hjemkomst til Norge ble prøvene oppbevart i -80° C til de ble analysert ved Ullevål universitetssykehus. Fem av noradrenalin og fem av adrenalin prøvene manglet.

Liggende verdier av oksygenmetning, puls og blodtrykk ble benyttet i resultatdelen. Dette fordi serotonin kun ble målt liggende, og man antar at disse verdiene er de som best gjenspeiler verdiene gjennom døgnet ellers.

Lake Louis score

For å måle graden av høydesyke benyttet vi Lake Louis Score. Diagnosen akutt høydesyke (AMS) er basert på nylig oppstigning i høyden, tilstedeværelsen av hodepine og minst ett annet symptom (GI-symptomer; trøtthet; svimmelhet; søvnproblemer), med en samlet totalscore på 3.

Lake Louise Score bestemmes på grunnlag av et selvrapporteringssystem (spørsmål 1-5), hvor man kan legge til en klinisk bedømmelse (spørsmål 6-8; endret mental status; ataksi; perifere ødemer).

- 1) "The Self-Report Score" (spørsmål 1-5) er tilstrekkelig i seg selv til å vurdere AMS og er anbefalt for vanlige fjellvandrere.

AMS = Oppstigning i høyde OG Hodepine OG minst 1 annet symptom OG en totalscore på 3 eller mer.

- 2) "The Clinical Assessment score" (spørsmål 6-8) kan bli lagt til selvrapporteringsscoret, og man benytter da en grense på 5 i definisjonen av AMS.

AMS = Oppstigning i høyde OG Hodepine OG minst 1 annet symptom (fra spørsmål 1-5) OG en totalscore på 5 eller mer (spørsmål 1-8).

Analytiske metoder

Serotonin ble analysert ved en RIA-teknikk (DSL-BA-0900, Beckman coulter GmbH, Sinsheim, Tyskland). Plasma katekolaminer ble analysert ved hjelp av en sensitiv radioenzymatisk teknikk (Peuler & Johnson, 1977).

Statistiske metoder

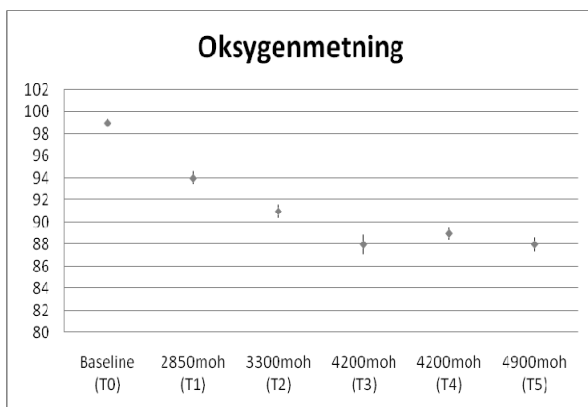
Dataene ble analysert ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS. Dataene var tilnærmet normalfordelte i følge Kolmogorow-Smirnov tester. Det ble benyttet to-halet statistisk analyse av dataene ved bruk av Students t-test for parede data og Pearsons korrelasjons koeffisient (r). Data presenteres som gjennomsnitt \pm SEM. Grensen for statistisk signifikans ble satt som $p \leq 0,05$.



RESULTATER

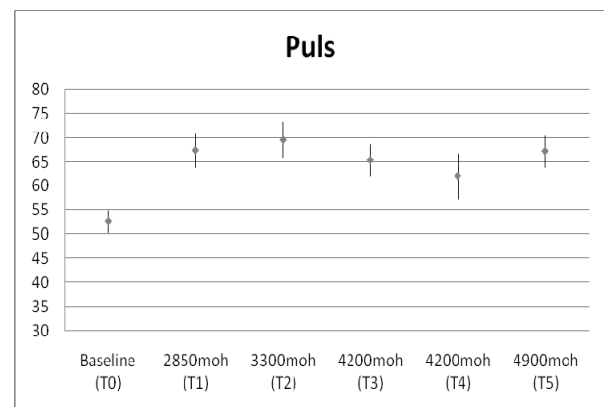
Hemodynamikk og oksygenmetning

Oksygenmetningen (SaO₂) falt gjennom hele studien. Fra baselineverdier (T0) sank den gradvis fra 98 % ($\pm 0,28$) til 84 % ($\pm 0,65$) på T5. Fallet fra T0 var signifikant til alle testdager ($p \leq 0,001$). Det var en signifikant stigning i puls fra baseline (T0) ($52,67 \pm 2,3$) til alle følgende testdager ($p < 0,005$). I tillegg steg både systolisk og diastolisk blodtrykk signifikant fra baseline ($114/68 \pm 3/3$) til T5 ($131/80 \pm 6/4$), $p \leq 0,01$.



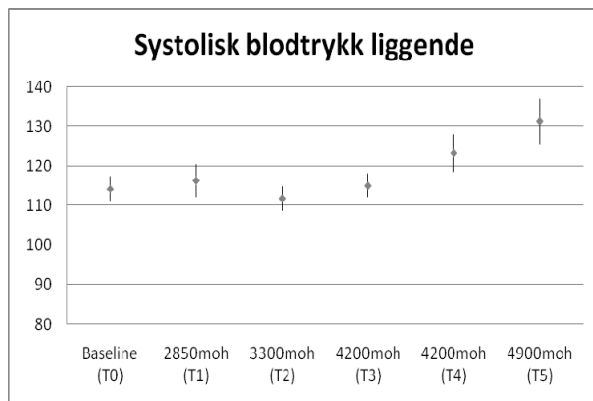
Figur 3. Oksygenmetning hos de 12

forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var et signifikant fall ($p \leq 0,001$) fra baseline til alle følgende høyder.



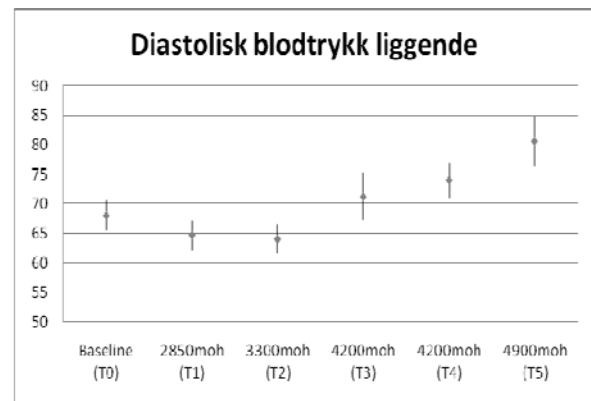
Figur 4. Puls hos de 12 forsøkspersonene under

oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning i puls fra baseline til alle følgende testdager. ($p \leq 0,0038$)



Figur 5. Systolisk blodtrykk hos de 12

forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning fra baseline til T4 ($p=0,013$) og T5 ($p=0,011$).

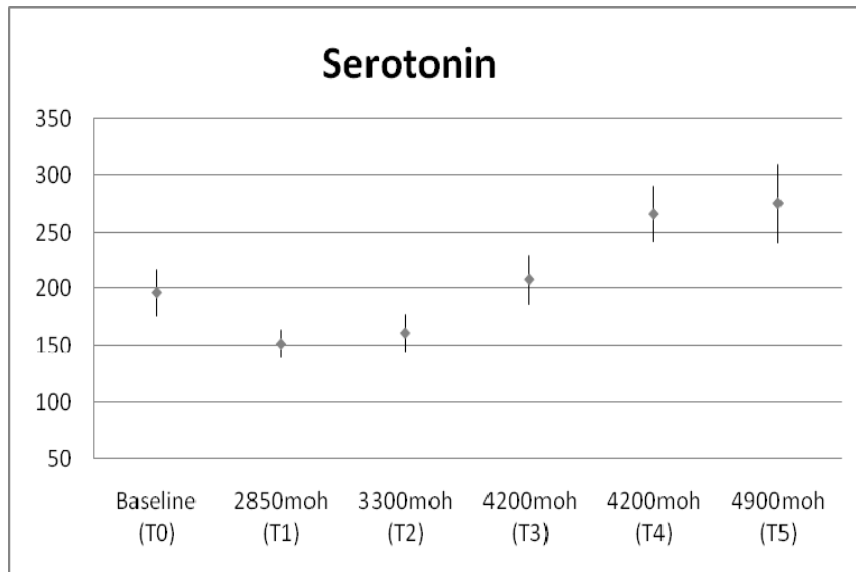


Figur 6. Diastolisk blodtrykk hos de 12

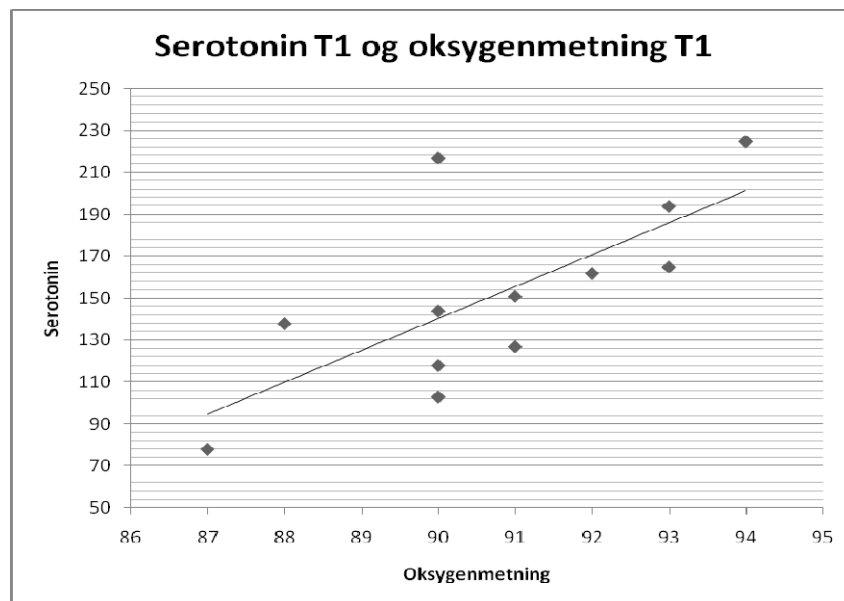
forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning fra baseline til T5 ($p=0,007$).

Serotonin

Serotonin falt signifikant fra baseline (T0) til T1 (196,5 ng/ml \pm 19,6 til 151,8 ng/ml \pm 12,76, $p=0,024$). Fra T0 steg verdiene signifikant til T4 (265,9 ng/ml \pm 23,9, $p=0,002$) og T5 (275,1 ng/ml \pm 34,1, $p=0,009$). Verdiene på T0 korrelerte ikke med verdiene på T1. Vi fant ingen korrelasjon mellom de hemodynamiske variabler og serotonin. Derimot var det en signifikant korrelasjon mellom oksygenmetningen (SaO₂) på T1 og serotoninverdiene på T1 ($r=0,704$, $p=0,011$). I tillegg til å korrelere med serotoninverdiene på T1 korrelerte oksygenmetningen på T1 signifikant med serotoninverdiene på T4 ($r=0,736$, $p=0,006$) og T5 ($r=0,709$, $p=0,022$).



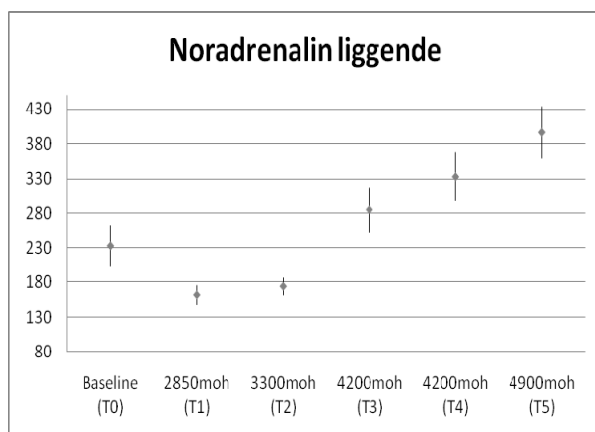
Figur 7. Serotonin hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var et signifikant fall fra baseline til T1 ($p=0,024$) og en signifikant stigning fra baseline til T4 ($p=0,002$) og T5 ($p=0,009$).



Figur 8. Korrelasjonen mellom oksygenmetning og serum serotonin ved 2850 moh i de 12 forsøkspersonene, $r=0,704$ og $p=0,011$.

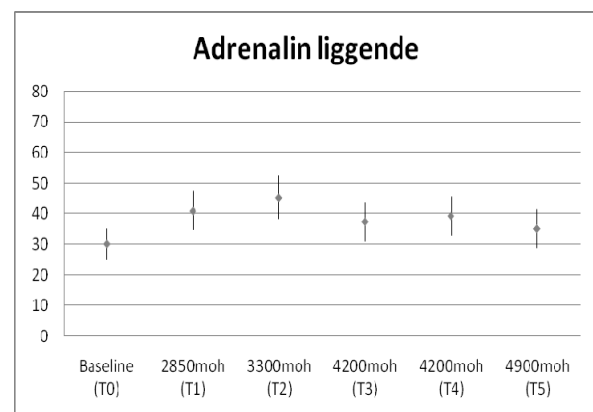
Katekolaminer

Noradrenalin falt signifikant fra baseline (T0) til T1 (233,1 pg/L \pm 28,8 til 161,73 pg/L \pm 13,4, $p=0,011$). Det var en signifikant stigning fra baseline (T0) til T4 (333,3 pg/L \pm 35,1), $p=0,01$, og T5 (396,8 pg/L \pm 36,8), $p=0,006$. Noradrenalin korrelerte med SaO₂ på T1 ($r=0,56$, $p=0,036$). Det var ingen signifikante endringer i adrenalinkonsentrasjonen. Det var ingen sammenheng mellom endringene i noradrenalin og serotonin.



Figur 9. Noradrenalin hos de 12

forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var et signifikant fall fra baseline (T0) til T1 ($p=0,011$) og en signifikant stigning fra baseline til T4 ($p=0,01$) og T5 ($p=0,006$)



Figur 10. Adrenalin hos de 12 forsøkspersonene

under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var ingen signifikante variasjoner.

AMS-score

En av forsøkspersonene hadde total score tilsvarende høydesyke på T1, to personer på T2, to personer på T3, en person på T4 og en person på T5. Det var ingen sammenheng mellom høy score i Lake Louis Score og lav serotonin.



DISKUSJON

Vi fant at serotonin sank signifikant fra baseline til 2850 moh. Serotoninverdiene og oksygenmetningen korrelerte signifikant på 2850 moh. I tillegg steg serotoninverdiene til et signifikant høyere nivå enn utgangsverdiene ved videre oppstigning. Det var også initialt et signifikant fall i noradrenalin fra baseline til 2850 moh, etterfulgt av en signifikant stigning de følgende testdagene.

Alle blodprøvene våre prøver ble tatt på samme måte hver testdag og strakt frosset ned til -196°C . De ble ikke tint opp mellom nedfrysning i Argentina og analysering i Oslo. De ble hele tiden oppbevart i en tank med flytende nitrogen som ble fylt opp ved ankomst i Mendoza og supplert i Santiago, Chile, før transport til Norge. Nitrogentanken ble ikke åpnet unødvendig og den hadde ved oppfylling i Santiago og ved ankomst til Norge fortsatt nok nitrogen. Det er dermed ikke grunn til å anta at prøvetakingen eller transport og lagring av prøvene skulle ha noen innvirkning på resultatene.

Et annet moment som viser at blodprøvene er korrekt behandlet er at vi ikke fant noen endringer i adrenalinverdiene. Hadde det vært svakheter ved måten blodprøvene i Argentina ble behandlet på i forhold til baselineprøvene i Norge, ville man også forventet å finne et fall i adrenalin på lik linje med serotonin og noradrenalin, altså at alle prøvene falt.

Vi antar derfor at eksponeringen for hypobar hypoksi er en av de viktigste forklaringene på fallet i serotonin samt den videre stigningen ved langvarig hypobar hypoksi. Tidligere er det i dyreforsøk vist at serotonin syntesen kan bli økt eller nedsatt parallelt med oksygenmetningen i omgivelsene (Davis et al., 1973; Olson et al., 1983). Olson (1983) viste også et forbigående fall i serotonin i CNS på rotter utsatt for hypoksisk hypoksi. Ved akutt hypoksi falt serotoninnivåene med 50-60 %, men gikk tilbake til utgangsverdier ved langvarig hypoksi. Forskning har også antydnet at serotonin er involvert i tilpasningen til kronisk hypoksi gjennom å spille en viktig rolle i CNS i reguleringen av respirasjon (Olson et al., 1983; Poncet et al., 1997).

Tidligere er det vist et temporært fall i plasma katekolaminer ved oppstigning til store høyder, slik som demonstrert også i denne studien. Dette fallet kan ha sammenheng med at tyrosin hydroksylase er oksygenavhengig (Rostrup et al., 1998, Rostrup et al., 2008). Tryptofan hydroksylase er også avhengig av molekylært oksygen. Man kan derfor tenke seg en tilsvarende mekanisme for det initiale serotoninfallet. Den høysignifikante korrelasjonen mellom serotonin og oksygenmetningen på 2850 moh støtter denne hypotesen. Imidlertid ser vi en stigning i serotonin tross økende hypoksi gjennom akklimatiseringsprosessen. Dette funnet kan se ut til å være i konflikt med vår opprinnelige hypotese. Det kan imidlertid være andre mulige mekanismer som forklarer denne stigningen, slik som enzyminduksjon og hemming av andre oksygenavhengige enzymer (Vaccari et al., 1987).

Det er vist at aktiviteten til det oksygenavhengige enzymet monoaminoksidase (MAO) også kan bli hemmet ved hypoksi (Vaccari et al., 1978; Masuda et al., 1993). MAO initierer nedbrytningen av serotonin i synapsespalten. I og med at den er oksygenavhengig, vil nedsatt oksygentilgjengelighet kunne gi et fall i aktiviteten til MAO. Dermed vil man kunne få nedsatt nedbrytning av serotonin og en stigning i verdiene. Dette kan stemme overens med stigningen i serotoninnivåene vi så fra 2850 moh til 4900 moh. Ved hypobar hypoksi som ved opphold i store høyder er det imidlertid vist at Tph er mer sensitiv overfor hypoksi en MAO

(Prioux-Guyonneau et al., 1982). Man kan tenke seg at Tph hemmes tidligere, ved lavere høyder enn MAO. Dette kan være en mulig årsaksforklaring til et initialt fall i serotonin grunnet hemming av Tph, mens MAO svikter ved ytterligere oppstigning til høyereliggende strøk, altså når man blir mer hypoksisk. Balansen mellom syntese og nedbrytning endres i henhold til graden av hypoksi.

En annen mulig forklaring til stigningen i serotonin kan være aktivering av blodplater når man beveger seg oppover i høyden. Da vil mer serotonin kunne frigjøres og man vil måle høyere verdier i serum.

Eksposering for hypobar hypoksi kan være en viktig faktor ut fra våre funn, men også andre faktorer som kan spille inn på serotoninnivåene må vurderes. Dette kan dreie seg om forhold ved reiseruten, døgnvariasjon i serotonin og substrattilgjengelighet. Videre kan også fysisk og psykisk stress som kulde, vind, fysisk aktivitet, nye og ukjente omgivelser samt flere andre mulige faktorer spille inn. Vi vil poengtere noen av faktorene som vi tror var relevante for vår ekspedisjon.

Ulikt stressnivå ved baseline og i høyden kan være en mulig forklaring for variasjonene i serotonin. Baselineverdiene for adrenalin i Trondheim var imidlertid ikke høyere enn normalverdiene og de var på samme nivå som ved de senere undersøkelsene. Puls og blodtrykk var heller ikke høyt ved baseline. Vi kan anta at forsøkspersonene derfor ikke var mer stresset ved baseline enn ved de neste undersøkelsene. Dermed er det ikke holdepunkter for å tro at fallet i serotonin fra baseline til 2850 moh skyldes ulike stressnivå.

Når det gjelder reiseruten, landet forsøkspersonene i Santiago i Chile og ble transportert i buss over et pass på ca 3000 moh inn i Argentina. Her kan man tenke seg at de allerede har blitt utsatt for hypoksi. Dette var imidlertid en svært kort periode, så man vil ikke anta at dette har innvirkning på resultatene våre. I Mendoza i Argentina oppholdt de seg i 3 døgn før de ble kjørt opp til første camp, Penitentes. Første testdag var dermed 4 døgn etter at forsøkspersonene landet i Santiago.

Man kunne også tenke seg at døgnvariasjon kunne ha innvirkning på prøvene som ble tatt. Serotonin har jevnt over liten døgnvariasjon, men en viss døgnvariasjon finner man, med høyeste nivåer i hjernen målt når det er mørkt (Sanchez et al., 2008). Våre målinger ble

utført på morgenen hver testdag, og således skulle ikke dette representere noen mulig døgnvariasjon i forhold til verdiene. Det er 4 timers tidsforskjell mellom Norge og Argentina. Dette vil mest sannsynlig ikke være nok til å gi store forandringer i verdiene som ble målt. I tillegg hadde forsøkspersonene allerede oppholdt seg 4 døgn i denne tidssonen før målingene startet. Som tidligere nevnt ble blodprøvene tatt til samme tid på døgnet hver dag.

Man kunne pekt på at baselinemålingene ble utført i Trondheim og ikke i Argentina. Mendoza i Argentina ligger imidlertid ikke ved havnivå, men 800 moh. Dette ville være for høyt og et lite hensiktsmessig utgangspunkt som 0-prøve. Etter mye reising ville det heller ikke vært gunstig og tatt grunnprøven her. Det ideelle ville muligens vært å oppholde seg i noe lengre tid ved havnivå i Argentina og tatt 0-prøven der, slik at man ble tilpasset tidssonen. Men dette ville tatt lengre tid og var ikke praktisk mulig. Vi tror at baselinemålinger i Trondheim gir gode grunnprøver.

På forsøksdagene og under prøvetakingen ble forsøkspersonene forsøkt isolert fra ytre forstyrrelser. Alle forsøkene ble utført inne i et stort telt og forsøkspersonene lå i soveposer eller ble godt dekket til med tepper og lignende slik at kulde og vind ikke skulle virke inn.

Vi har tidligere nevnt substrattilgjengelighet som en mulig begrensende faktor for serotoninproduksjon. Tryptofannivåene i blod avhenger av matinntaket, det vil si innholdet av denne aminosyren i kosten. Kostholdet til forsøkspersonene var normalt og vi antar derfor at kosten ikke hadde noen innvirkning på målingene.

Vi ser derfor ingen andre gode forklaringer på våre funn enn at selve oppstigningen med økende grad av hypoksi har vært den avgjørende faktoren. Det lave serotonininnivået ved begynnelsen av akklimatiseringen kan muligens forklare noe av endringen i stemningsleie som tidligere er rapportert i høyden.

Det er gjort få systematiske og kvantitative studier i forhold til høydens innvirkning på stemningsleie. Shukitt et al.(1988) fant gjennom subjektive scoringssystemer at evnen til å være vennlig, tenke klart, svimmelhet, søvn og nedstemthet ble påvirket på 4300 moh, mens kun søvnen ble endret på 1600 moh. Morgen og kveldsverdier var like. Humøret endret seg i forhold til baselineverdier ved ankomst til 4300 moh, men gikk tilbake til baselineverdier

etter 2 døgn. Det ble i vårt forsøk ikke benyttet noen metoder for å måle stemningsforandringer, verken gjennom subjektive vurderinger eller observasjoner. AMS er ingen god eller anerkjent metode for å måle stemningsforandringer. Det ble her kun sett på variasjoner i serotonin mens man beveget seg oppover i høyden. Stemningsleie er ikke under kontroll av en enkelt neurotransmitter. Det er mange faktorer som spiller inn. Med dagens kunnskap har man heller ingen god metode for å måle forandringer i stemningsleie.

Det er også et spørsmål i hvor stor grad perifere serotoninverdier reflekterer serotonin i CNS. Tidligere har det vært antatt at serotonin ikke krysser blod-hjerne-barrieren. Nyere studier har imidlertid vist at serotonin kan transporteres fra hjernen til blodet ved hjelp av et 5-HT transportsystem lokalisert i endotelcellene i blod-hjerne-barrierens kapillærceller.

En metode som har vært benyttet for å forsøke å måle sentrale nivåer av serotonin, er cerebrospinalvæskemålinger ved acute tryprofan depletion (ATD), der man har funnet fall i serotonin. Denne metoden har imidlertid den svakhet at den ikke direkte måler serotonin syntese i hjernen. Dessuten vil en rekke andre faktorer som ikke er direkte relatert til serotonin syntesen også kunne påvirke verdier av serotonin i CFS (Nishizawa et al., 1997). Det er derfor vanskelig å vurdere om nivåer av serotonin i perifert venøst blod direkte avspeiler nivåer i hjernen. Det er imidlertid funnet at forandringer i serotonin i hjernen gir korresponderende forandringer i venøst blod (Nakatani et al., 2008). Man vil derfor kunne anta, om enn ikke eksakt, at de forandringene vi har funnet i serotonininnivåer i venøst blod reflekterer forandringer i hjernen.

Konklusjon

I denne studien fant vi at serotonininnivåene falt ved rask oppstigning til 2850 m og at serotonininnivået korrelerte med oksygenmetningen på tilsvarende høyde. Ved videre oppstigning og akklimatisering steg serotonin signifikant til høyere verdier. I tillegg fant vi et tilsvarende signifikant fall og etter hvert stigning i plasma noradrenalin. Resultatene kan tyde på at hypobar hypoksi reduserer serotonininnivået ved å virke inn på serotonin syntesen. Det kan så være andre mekanismer i omsetningen av serotonin som kan forklare den videre stigningen. Muligens er det slik at redusert nedbrytning av serotonin medfører stigningen til

høyere verdier. Det trengs mer forskning på hvilke mekanismer som ligger til grunn for variasjonene i serotonin, samt hvilken betydning dette har for stemningsleie i høyden.

Takk til

Takk til Morten Rostrup for veiledning og indremedisinsk forskningslab Ullevål universitetssykehus ved forskningsbioingeniør Vibeke Kjær for analyse av prøvene. Takk til forsøkspersonene som deltok i studien og våre sponsorer; AstraZeneca, Hel Sport, Sportsbua, LaSportiva, Berema, Europeiske Reiseforsikring, Exped, Primus, Camelback, Maxim, Gipron, Vinje, Voile, Rudy Project, Praxair, Frøya Trøya, Bridgedale og Buff.



REFERANSER

Blanchet A. Noel-Jorand MC. Bonaldi V. Discursive strategies of subjects with high altitude hypoxia: extreme environment. [Journal Article] Stress Medicine. 13(3):151-8, 1997 Jul.

Brown RM. Kehr W. Carlsson A. Functional and biochemical aspects of catecholamine metabolism in brain under hypoxia. [Journal Article] Brain Research. 85(3):491-509, 1975 Mar 7.

Carpenter LL. Anderson GM. Pelton GH. Gudin JA. Kirwin PD. Price LH. Heninger GR. McDougle CJ. Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Neuropsychopharmacology. 19(1):26-35, 1998 Jul.

Cools R. Roberts AC. Robbins TW. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. [Review] [84 refs] [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review] Trends in Cognitive Sciences. 12(1):31-40, 2008 Jan.

UI: 18069045

Cote F. Thevenot E. Fligny C. Fromes Y. Darmon M. Ripoche MA. Bayard E. Hanoun N. Saurini F. Lechat P. Dandolo L. Hamon M. Mallet J. Vojdani G. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 100(23):13525-30, 2003 Nov 11.

Darmon MC. Guibert B. Levie V. Ehret M. Maitre M. Mallet J. Sequence of two mRNAs encoding active rat tryptophan hydroxylase. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Journal of Neurochemistry. 51(1):312-6, 1988 Jul.

Davis JN. Carlsson A. Effect of hypoxia on tyrosine and tryptophan hydroxylation in unanaesthetized rat brain. [Journal Article] Journal of Neurochemistry. 20(3):913-5, 1973 Mar.

Davis JN. Brain tyrosine hydroxylation: alteration of oxygen affinity in vivo by immobilization or electroshock in the rat. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Journal of Neurochemistry. 27(1):211-5, 1976 Jul.

Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. [Review] [311 refs] [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.. Review] Physiological Reviews. 63(2):484-546, 1983 Apr.

Fitzpatrick PF. Mechanism of aromatic amino acid hydroxylation. [Review] [91 refs] [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.. Review] Biochemistry. 42(48):14083-91, 2003 Dec 9.

Gershon MD. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut. [Review] [82 refs] [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.. Review] Current Opinion in Pharmacology. 3(6):600-7, 2003 Dec.

Hayashi Y. Miwa S. Lee K. Koshimura K. Hamahata K. Hasegawa H. Fujiwara M. Watanabe Y. Enhancement of in vivo tyrosine hydroxylation in the rat adrenal gland under hypoxic conditions. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Journal of Neurochemistry. 54(4):1115-21, 1990 Apr.

Jiang GC. Yohrling GJ 4th. Schmitt JD. Vrana KE. Identification of substrate orienting and phosphorylation sites within tryptophan hydroxylase using homology-based molecular modeling.[erratum appears in J Mol Biol 2000 Nov 10;303(5):845 Note: Yohrling, GJ [corrected to Yohrling, GJ 4th]; Schmitt, IV [corrected to Schmitt, JD]]. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Journal of Molecular Biology. 302(4):1005-17, 2000 Sep 29.

Kato T. Yamaguchi T. Nagatsu T. Sugimoto T. Matsuura S. Effects of structures of tetrahydropterin cofactors on rat brain tryptophan hydroxylase. [Journal Article] Biochimica et Biophysica Acta. 611(2):241-50, 1980 Feb 14.

Katz IR. Interaction between the oxygen and tryptophan dependence of synaptosomal tryptophan hydroxylase. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Journal of Neurochemistry. 37(2):447-51, 1981 Aug.

Katz IR. Oxygen affinity of tyrosine and tryptophan hydroxylases in synaptosomes. [In Vitro. Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Journal of Neurochemistry. 35(3):760-3, 1980 Sep.

Leyton M. Young SN. Pihl RO. Etezadi S. Lauze C. Blier P. Baker GB. Benkelfat C. Effects on mood of acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Neuropsychopharmacology. 22(1):52-63, 2000 Jan.

Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. [Review] [115 refs] [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.. Review] Biological Psychiatry. 44(3):151-62, 1998 Aug 1.

MacLean MR. Herve P. Eddahibi S. Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. [Review] [76 refs] [Journal Article. Review] British Journal of Pharmacology. 131(2):161-8, 2000 Sep.

Maes M. Jacobs MP. Suy E. Vandewoude M. Minner B. Raus J. Effects of dexamethasone on the availability of L-tryptophan and on the insulin and FFA concentrations in unipolar depressed patients. [Journal Article] Biological Psychiatry. 27(8):854-62, 1990 Apr 15.

Masuda T. Ito Y. Differential damage by hypoxia to dopamine and serotonin nerve terminals. [Journal Article] Biochemical & Biophysical Research Communications. 193(1):261-7, 1993 May 28.

Mazzuero G. [Altitude and the autonomic nervous system]. [Review] [39 refs] [Italian] [English Abstract. Journal Article. Review] Italian Heart Journal Supplement. 2(8):845-9, 2001 Aug.

Merens W. Willem Van der Does AJ. Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. [Review] [120 refs] [Journal Article. Review]

Journal of Affective Disorders. 103(1-3):43-62, 2007 Nov.

UI: 17363069

Morecroft I. Dempsie Y. Bader M. Walther DJ. Kotnik K. Loughlin L. Nilsen M. MacLean MR. Effect of tryptophan hydroxylase 1 deficiency on the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Hypertension. 49(1):232-6, 2007 Jan.

Nakatani Y. Sato-Suzuki I. Tsujino N. Nakasato A. Seki Y. Fumoto M. Arita H. Augmented brain 5-HT crosses the blood-brain barrier through the 5-HT transporter in rat. [Journal Article] European Journal of Neuroscience. 27(9):2466-72, 2008 May.

Nishizawa S. Benkelfat C. Young SN. Leyton M. Mzengeza S. de Montigny C. Blier P. Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain.[comment]. [Comment. Comparative Study. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 94(10):5308-13, 1997 May 13.

Peuler JD. Johnson GA. Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. [Journal Article] Life Sciences. 21(5):625-36, 1977 Sep 1.

Poncet L. Denoroy L. Dalmaz Y. Pequignot JM. Activity of tryptophan hydroxylase and content of indolamines in discrete brain regions after a long-term hypoxic exposure in the rat. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] Brain Research. 765(1):122-8, 1997 Aug 8.

Prioux-Guyonneau M. Mocaer-Cretet E. Redjimi-Hafsi F. Jacquot C. Changes in brain 5-hydroxytryptamine metabolism induced by hypobaric hypoxia. [Journal Article] General Pharmacology. 13(3):251-4, 1982.

Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. [Review] [85 refs] [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review] Acta Physiologica Scandinavica. 162(3):389-99, 1998 Mar.

Rostrup M. Fossbakk A. Hauge A. Kleppe R. Gnaiger E. Haavik J. Oxygen dependence of tyrosine hydroxylase. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Amino Acids*. 34(3):455-64, 2008 Apr.

Riedel WJ. Klaassen T. Schmitt JA. Tryptophan, mood, and cognitive function. [Review] [49 refs] [Journal Article. Review] *Brain, Behavior, & Immunity*. 16(5):581-9, 2002 Oct.

Sanchez S. Sanchez C. Paredes SD. Cubero J. Rodriguez AB. Barriga C. Circadian variations of serotonin in plasma and different brain regions of rats. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Molecular & Cellular Biochemistry*. 317(1-2):105-11, 2008 Oct.

Sakowski SA. Geddes TJ. Thomas DM. Levi E. Hatfield JS. Kuhn DM. Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies. [Comparative Study. Journal Article. Research Support, N.I.H., Extramural. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.] *Brain Research*. 1085(1):11-8, 2006 Apr 26.

Sevre K. Bendz B. Hanko E. Nakstad AR. Hauge A. Kasin JJ. Lefrandt JD. Smit AJ. Eide I. Rostrup M. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. [Journal Article] *Acta Physiologica Scandinavica*. 173(4):409-17, 2001 Dec.

Shukitt BL. Banderet LE. Mood states at 1600 and 4300 meters terrestrial altitude. [Journal Article] *Aviation Space & Environmental Medicine*. 59(6):530-2, 1988 Jun.

Olson EB Jr. Vidruk EH. McCrimmon DR. Dempsey JA. Monoamine neurotransmitter metabolism during acclimatization to hypoxia in rats. [Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Respiration Physiology*. 54(1):79-96, 1983 Oct.

Vaccari A. Brotman S. Cimino J. Timiras PS. Adaptive changes induced by high altitude in the development of brain monoamine enzymes. [Comparative Study. Journal Article. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Neurochemical Research*. 3(3):295-311, 1978 Jun.

Van der Does AJ. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms.[see comment]. [Review] [80 refs] [Journal Article. Research Support, Non-U.S.

Gov't. Review] Journal of Affective Disorders. 64(2-3):107-19, 2001 May.

UI: 11313078

Walderhaug E. Magnusson A. Neumeister A. Lappalainen J. Lunde H. Refsum H. Landro NI. Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. [Comparative Study. Journal Article. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] Biological Psychiatry. 62(6):593-9, 2007 Sep 15.

Walther DJ. Peter JU. Bashammakh S. Hortnagl H. Voits M. Fink H. Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. [Journal Article] Science. 299(5603):76, 2003 Jan 3.

Williams WA. Shoaf SE. Hommer D. Rawlings R. Linnoila M. Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. [Journal Article] Journal of Neurochemistry. 72(4):1641-7, 1999 Apr.

Young SN. Leyton M. The role of serotonin in human mood and social interaction. Insight from altered tryptophan levels. [Review] [118 refs] [Journal Article. Review] Pharmacology, Biochemistry & Behavior. 71(4):857-65, 2002 Apr.

Zhang X. Gainetdinov RR. Beaulieu JM. Sotnikova TD. Burch LH. Williams RB. Schwartz DA. Krishnan KR. Caron MG. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression.[see comment]. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] Neuron. 45(1):11-6, 2005 Jan 6.